Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Duoval® 500 mg/150 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
3,81 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiße, kapselförmige, 19 mm lange Filmtablette mit Bruchkerbe auf der einen und glatter Fläche auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.
Duoval ist speziell anwendbar bei Schmerzen, die durch alleinige Anwendung von Ibuprofen oder Paracetamol nicht gelindert werden können.
Duoval wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Nur zur kurzzeitigen Anwendung (nicht länger als 3 Tage).

Wenn die Symptome anhalten oder sich verschlimmern, oder wenn das Arzneimittel länger als 3 Tage benötigt wird, sollte der Patient ärztlichen Rat einholen. Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene
Eine (500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen) Filmtablette ist bis zu dreimal täglich einzunehmen. Zwischen den einzelnen Dosen sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens sechs Stunden liegen.

Die Maximaldosis in einem Zeitraum von 24 Stunden beträgt 6 Tabletten (3 000 mg Paracetamol und 900 mg Ibuprofen).

Ältere Patienten
Es sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Falls ein NSAID für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient sollte während der Behandlung mit NSAIDs regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche
Nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung darf die Einzeldosis 500 mg Paracetamol (eine Tablette) nicht überschreiten. Das Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Gilbert-Syndrom sollte die Dosis reduziert oder der zeitliche Abstand zwischen den Dosen verlängert werden. Die Tagesdosis darf 2 g Paracetamol (4 Tabletten) nicht überschreiten. Das Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Tagesdosis von 2 g Paracetamol/Tag (4 Tabletten) sollte auch in den folgenden klinischen Situationen nicht überschritten werden:
- Erwachsene mit einem Gewicht von weniger als 50 kg
- chronischer Alkoholismus
- Dehydratation
- chronische Mangelernährung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tablette sollte mit Wasser eingenommen werden.
Um Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, dass die Patienten Duoval zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem) im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) in der Vergangenheit;
- bei Patienten mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulcera oder Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung);
- bei Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit NSAIDs gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese aufgetreten sind;
- bei Patienten mit cerebrovaskulärer oder anderer aktiver Blutung;
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) (siehe Abschnitt 4.4.);
- bei Patienten mit ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (verursacht durch Erbrechen, Diarrhö oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme);
- bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln – es besteht ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5);
- während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paracetamol
Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:
- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Gilbert-Syndrom
- akute Hepatitis
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus)
- hämolytische Anämie
- Alkoholmissbrauch/chronischer Alkoholismus
- chronische Mangelernährung, niedriger Body-Mass-Index, Anorexie
- Dehydratation
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5)

Es besteht ein Risiko von schwerer Leberschädigung im Fall einer Überdosierung. Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholbedingter Lebererkrankung ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung größer. Aufgrund des Risikos einer verzögerten, schwerwiegenden Leberschädigung ist im Falle einer Überdosierung umgehend medizinischer Rat einzuholen, selbst wenn der Patient sich gut fühlt.
Bei chronischem Alkoholismus ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.2). Während der Behandlung mit Paracetamol sollte kein Alkohol konsumiert werden.

Die Patienten sollten davor gewarnt werden, gleichzeitig andere Arzneimittel einzunehmen, die Paracetamol enthalten, da im Falle einer Überdosierung das Risiko einer schweren Leberschädigung besteht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

Die einmalige Verabreichung eines Mehrfachen der maximalen Tagesdosis von Paracetamol kann die Leber schwer schädigen. In solchen Fällen tritt keine Bewusstlosigkeit auf. Aufgrund des Risikos einer verzögerten, schwerwiegenden und irreversiblen Leberschädigung ist im Falle einer Überdosierung umgehend medizinischer Rat einzuholen, selbst wenn der Patient sich gut fühlt (siehe Abschnitt 4.9).

Zugrundeliegende Lebererkrankungen erhöhen das Risiko von Paracetamol-bedingten Leberschäden. Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten vor der Anwendung dieses Arzneimittels medizinischen Rat einholen.

Bei Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion aufweisen, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Leberinsuffizienz auftritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Glutathion-Depletion kann die Anwendung von Paracetamol das Risiko einer metabolischen Azidose erhöhen (siehe Abschnitt 4.9).

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

<u>Potentielle Beeinflussung von Laborwerten</u>
Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

<u>Urinwerte</u>
Paracetamol in therapeutischen Dosen kann die Bestimmung des 5-Hydroxyindolessigsäure(5-HIAA)-Wertes beeinflussen und falsch positive Ergebnisse erzeugen. Falsche Werte können vermieden werden, indem die Einnahme von Paracetamol einige Stunden vor und während der Urinabgabe ausgesetzt wird.

Ibuprofen
Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 sowie die nachstehend aufgeführten gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken).

Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt. Eine Anwendung für mehr als 3 Tage wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung mit NSAIDs, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, ist mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verbunden (siehe Abschnitt 4.5) und sollte vermieden werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten kommt es unter NSAIDs-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen ist Vorsicht geboten:
- angeborene Störungen des Porphyrin-Stoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- Dehydratation
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme/Verabreichung von Ibuprofen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellung der Nasenschleimhaut (d. h. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischen Infekten der Atemwege (insbesondere im Zusammenhang mit Symptomen, wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) treten Reaktionen auf NSAIDs, wie z. B. Asthma-Exazerbationen (sogenannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria, häufiger auf als bei anderen Patienten. Deswegen wird empfohlen, bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, z. B. mit Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria.

Bei Anwendung von NSAIDs können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Atemwegserkrankungen
Bei Patienten, die unter Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden oder daran gelitten haben, können NSAIDs Berichten zufolge einen Bronchospasmus herbeiführen.

Kardiovaskuläre, renale und hepatische Funktionsstörungen
Die Anwendung von NSAIDs kann eine dosisabhängige Verringerung der Prostaglandin-Bildung verursachen und zu einer Nierenfunktionsstörung führen. Das größte Risiko für diese Reaktion besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Einnahme von Diuretika sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten ist die Nierenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, bei denen eine schwere Niereninsuffizienz auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Wirkungen
Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist.
Insgesamt weisen epidemiologische Studien nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosen (z. B. ≤ 1 200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist.

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-III), bestehender ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollte Ibuprofen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet und hohe Dosen (2 400 mg/Tag) vermieden werden.

Eine sorgfältige Abwägung sollte auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) stattfinden, insbesondere, wenn hohe Dosen Ibuprofen (2 400 mg/Tag) erforderlich sind.

Bei mit Ibuprofen behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potentiell zu einem Myokardinfarkt führen.

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera und Perforationen
Gastrointestinale Blutungen, Ulcera und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAIDs berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulceration oder Perforation ist höher mit steigender NSAIDs-Dosis, bei Patienten mit Ulcera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich das gastrointestinale Risiko erhöhen, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Behandlung, melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulcera oder Blutungen erhöhen könnten, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten, die Ibuprofen-haltige Arzneimittel erhalten, zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAIDs sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

SLE und Mischkollagenose
Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Hautreaktionen
Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ibuprofen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb des ersten Monats auf. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Ibuprofen unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.
In Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen. Bis jetzt konnte die Beteiligung von NSAIDs an einer Verschlimmerung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher empfehlenswert, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorliegen einer Varizellen-Infektion zu vermeiden.

Maskierung der Symptome der zugrundeliegenden Infektionen
Ibuprofen kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Gerinnungsstörungen
Ibuprofen kann, wie andere NSAIDs auch, vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sind daher sorgfältig zu überwachen.

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch
Die längere Anwendung jeglicher Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Ist dies der Fall oder wird dies vermutet, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

(Medication Overuse Headache, MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die an häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Arzneimittel gegen Kopfschmerzen einnehmen.

Weitere Hinweise
Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzlindernder Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko kann unter körperlicher Belastung, die mit Salzverlust und Dehydratation einhergeht, erhöht sein und sollte daher vermieden werden.

Duoval enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Duoval nicht anwenden.

Duoval enthält Natrium
Duoval enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dieses Arzneimittel ist (wie andere Paracetamol-haltige Arzneimittel) kontraindiziert in Kombination mit anderen Paracetamol-haltigen Arzneimitteln – erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel sollte, außer nach ärztlicher Anweisung, nicht zusammen mit Ibuprofen-, Acetylsalicylsäure- und Salicylat-haltigen Arzneimitteln oder anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs), einschließlich Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, angewendet werden, da diese das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können.

Dieses Arzneimittel (wie andere Paracetamol-haltige Arzneimittel) sollte in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden:
- Chloramphenicol: erhöhte Plasmakonzentration von Chloramphenicol
- Colestyramin: Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol wird durch Colestyramin vermindert. Daher sollte Colestyramin nicht innerhalb von einer Stunde eingenommen werden, falls eine maximale Analgesie erforderlich ist.
- Wirkstoffe, die die Magenentleerung beschleunigen, wie z. B. Metoclopramid und Domperidon: Die Resorption von Paracetamol wird verstärkt.
- Wirkstoffe, die die Magenentleerung verzögern: Die Resorption von Paracetamol kann durch Wirkstoffe vermindert werden, die die Magenentleerung verzögern, z. B. Propanthelin, Antidepressiva mit anticholinergen Eigenschaften und Narkoanalgetika.
- Warfarin/Antikoagulantien: Eine längere, regelmäßige Anwendung von Paracetamol kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarinen verstärken und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Eine gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keine signifikante Wirkung.
- Zidovudin: erhöhte Häufigkeit von Neutropenien. Daher sollten Paracetamol und Zidovudin nur auf ärztliche Anweisung gleichzeitig verabreicht werden.

- Probenecid: Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer verminderten Paracetamol-Clearance um etwa 50 %. Bei Patienten, die gleichzeitig Probenecid einnehmen, sollte die Paracetamol-Dosis reduziert werden.
- hepatotoxische Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.4) oder mikrosomale Leberenzyme induzierende Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.9): Die Hepatotoxizität von Paracetamol kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit Auswirkungen auf die Leber, wie Barbiturate, trizyklische Antidepressiva und Alkohol, verstärkt werden.
- Schwere Hepatotoxizität unter therapeutischen Dosen oder bei moderater Überdosierung von Paracetamol wurde bei Patienten berichtet, die Isoniazid allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Tuberkulose erhielten.
- Flucloxacillin: Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Ibuprofen-Gehalts in Kombination mit folgenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden:

- Antikoagulantien: NSAIDs können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Antihypertensiva (Angiotensin-II-Antagonisten, ACE-Hemmer, Betablocker) und Diuretika: NSAIDs können die Wirkungen dieser Arzneimittel abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betablockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Diuretika können das Nephrotoxizitäts-Risiko von NSAIDs erhöhen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen (eine Überprüfung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Acetylsalicylsäure: Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure wird im Allgemeinen aufgrund des Potentials für vermehrte Nebenwirkungen nicht empfohlen. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide gleichzeitig verabreicht werden. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf eine Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, kann die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduzieren kann, nicht ausgeschlossen werden. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).
- Herzglykoside: NSAIDs können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die GFR vermindern und die Plasmaspiegel von Glykosiden erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin

kann zu erhöhten Serumspiegeln von Digoxin führen. Eine Kontrolle des Serum-Digoxin-Spiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Colestyramin: Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen und Colestyramin kann die Resorption von Ibuprofen im Magen-Darm-Trakt reduzieren. Die klinische Signifikanz ist jedoch nicht bekannt.
- Ciclosporin: erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität.
- Corticosteroide: erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium: verringerte Ausscheidung von Lithium. Eine Kontrolle des Serum-Lithiumspiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Methotrexat: Es gibt Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Plasmaspiegel von Methotrexat. Die Verabreichung von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Anwendung von Methotrexat kann zu erhöhten Methotrexat-Konzentrationen und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.
- Mifepriston: Innerhalb von 8 bis 12 Tagen nach Gabe von Mifepriston sollten keine NSAIDs angewendet werden, da diese die Wirkung von Mifepriston verringern können.
- Phenytoin: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Phenytoin kann zu erhöhten Phenytoin-Serumspiegeln führen. Eine Kontrolle des Serum-Phenytoin-Spiegels ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 3 Tage) in der Regel nicht erforderlich.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAIDs das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Bei Patienten, die gleichzeitig NSAIDs und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht sein.
- Sulfonylharnstoffe: Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen NSAIDs und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Bei Patienten, die gleichzeitig Sulfonylharnstoffe und Ibuprofen erhielten, wurden seltene Fälle von Hypoglykämie berichtet. Vorsichtshalber wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle des Blutzuckerwertes empfohlen.
- Tacrolimus: mögliches erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität, wenn NSAIDs zusammen mit Tacrolimus angewendet werden.
- Zidovudin: erhöhtes Risiko einer hämatologischen Toxizität, wenn NSAIDs zusammen mit Zidovudin angewendet werden. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Ibuprofen erhalten.
- Aminoglykoside: NSAIDs können die Ausscheidung von Aminoglykosiden verringern.
- Probenecid und Sulfinpyrazon: Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.
- CYP2C9-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und CYP2C9-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber Ibuprofen (CYP2C9-Substrat) erhöhen. In einer Studie mit Voriconazol und Fluconazol (CYP2C9-Inhibitoren) wurde eine um etwa 80 – 100 % erhöhte Exposition gegenüber S(+)-Ibuprofen gezeigt. Eine Reduktion der Ibuprofen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig CYP2C9-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere wenn hohe Dosen von Ibuprofen zusammen mit Voriconazol oder Fluconazol verabreicht werden.
- Pflanzenextrakte: Ginkgo biloba kann das Blutungsrisiko von NSAIDs verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten während der Schwangerschaft beim Menschen vor.

Aufgrund des Gehalts an Paracetamol
Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzestmöglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Aufgrund des Gehalts an Ibuprofen
Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ibuprofen ein durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimester eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Duoval während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Falls Duoval von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Duoval ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Duoval sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer
- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
    - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
    - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

Folglich ist Duoval während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Ibuprofen und seine Metaboliten können in sehr geringen Mengen (0,0008 % der mütterlichen Dosis) in die Muttermilch übergehen. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzzeitiger Behandlung mit Ibuprofen in der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.
Nach oraler Verabreichung wird Paracetamol in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in einer klinisch signifikanten Menge. Die vorliegenden veröffentlichten Daten stellen keine Gegenanzeige für eine Anwendung während der Stillzeit dar.
Daher kann Duoval während der Stillzeit wie empfohlen angewendet werden.

Fertilität
Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können und für Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen werden. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen eine Untersuchung zur Infertilität durchgeführt wird, sollte das Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Duoval hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von NSAIDs sind unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Sehstörungen möglich. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten (unter der Bezeichnung „Maxigesic“) haben keine Anhaltspunkte für andere Nebenwirkungen ergeben als unter Paracetamol allein oder Ibuprofen allein.

Bei den folgenden Nebenwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulcera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie,

Abdominalschmerz, Meläna, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAIDs-Behandlung berichtet.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere in hohen Dosen (2 400 mg/Tag), möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Ibuprofen allein oder Paracetamol allein in Verbindung gebracht werden, sind unten angegeben, tabellarisch angeordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1:

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Exazerbation infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis); in Ausnahmefällen kann es zu einem Auftreten von schweren Hautinfektionen und Weichteilkomplikationen während einer Varizellen-Infektion kommen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Blutbildungsstörungen[1]
Erkrankungen des Immunsystems		Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen[2] gemeldet. Dabei kann es sich um unspezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie handeln.
	Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
	Sehr selten	Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Symptome können sein: Schwellung von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall (Anaphylaxie, Angioödem oder schwerer Schock)[2].

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke[3]
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Verwirrtheit, Depression, psychotische Reaktionen, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit
	Selten	Parästhesie, anormale Träume
	Sehr selten	Aseptische Meningitis[4], Optikusneuritis, Somnolenz
Augenerkrankungen	Sehr selten	Sehstörungen. Patienten mit Augenbeschwerden sollten augenärztlich untersucht werden.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Tinnitus, Vertigo, Hörverluste
Herzerkrankungen	Häufig	Ödem
	Sehr selten	Herzinsuffizienz, Palpitationen, Myokardinfarkt
	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Respiratorische Reaktivität einschließlich: Asthma, Asthma-Exazerbation, Bronchospasmus und Dyspnoe[2]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Flatulenz, Obstipation, Sodbrennen und leichter Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt, der in Ausnahmefällen Anämie verursachen kann
	Gelegentlich	Gastrointestinale Ulcera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch oder gastrointestinale Blutung, Meläna, Hämatemesis (manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Menschen), ulcerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4), Gastritis
	Sehr selten	Ösophagitis, Pankreatitis, Bildung Diaphragma-artiger Darmstrikturen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberfunktionsstörung, Leberschädigung, vor allem bei Langzeittherapie, Leberinsuffizienz, akute Hepatitis, Ikterus[5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hyperhidrose
	Gelegentlich	Verschiedenartige Hautausschläge[2]
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse[2]), Purpura, Alopezie
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Schädigung des Nierengewebes (papilläre Nekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, erhöhte Harnsäure-Konzentrationen im Blut
	Sehr selten	Nephrotoxizität verschiedener Formen, einschließlich interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen und chronische Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Erschöpfung, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, anormale Leberfunktionswerte unter Paracetamol; Kreatinin und Harnstoff im Blut erhöht
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin verringert, Thrombozytenzahl erhöht
	Selten	Erhöhte Harnsäure-Konzentrationen im Blut

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[1] Beispiele umfassen Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie. Erste Anzeichen sind Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Geschwüre im Mund, grippeartige Symptome, starke Abgeschlagenheit, unerklärliche Blutungen und Blutergüsse sowie Nasenbluten.

[2] Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet. Diese können folgende Reaktionen umfassen: (a) nicht-spezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie, (b) Auswirkung auf die Atemwege, z. B. Asthma, Verschlechterung von Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe oder (c) verschiedene Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria, Angioödem und seltener exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme).

[3] Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

[4] Der pathogene Mechanismus der arzneimittelinduzierten aseptischen Meningitis ist nicht vollständig geklärt. Die verfügbaren Daten über NSAIDs bezogene aseptische Meningitis deuten jedoch auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin (aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit der Einnahme des Arzneimittels und des Verschwindens der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels). Es wurden einzelne Fälle von aseptischer Meningitis bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (wie systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenose) während der Behandlung mit Ibuprofen beobachtet, mit Symptomen wie: Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung (siehe Abschnitt 4.4).

[5] Paracetamol kann bei Überdosierung akutes Leberversagen, Leberfunktionsstörungen, Lebernekrose und Leberschädigung hervorrufen (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Paracetamol
Bei Erwachsenen, die 10 g (entspricht 20 Filmtabletten) oder mehr Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung möglich. Die Einnahme von 5 g (entspricht 10 Filmtabletten) oder mehr Paracetamol kann zu einer Leberschädigung führen, wenn der Patient einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufweist:
- Langzeitbehandlung mit Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut oder anderen Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren
- regelmäßiger Konsum von Alkohol in höheren als den empfohlenen Mengen
- wahrscheinliches Vorliegen einer Glutathion-Depletion, z. B. durch Essstörungen, zystische Fibrose, HIV-Infektion, Fasten oder Kachexie

Symptome
Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Abdominalschmerz. Leberschädigung kann sich 12 bis 48 Stunden nach der Einnahme in Form von auffälligen Befunden bei Leberfunktionstests äußern. Es können Störungen des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose auftreten. Bei schwerer Vergiftung kann Leberinsuffizienz zu Enzephalopathie, Blutungen, Hypoglykämie und Hirnödem voranschreiten und zum Tode führen. Akutes Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose (deutliche Symptome: Schmerzen im Lendenbereich, Hämaturie und Proteinurie) kann sich auch ohne Vorliegen schwerer Leberschädigung entwickeln. Herzrhythmusstörungen und Pankreatitis wurden ebenfalls gemeldet.

Behandlung
Bei einer Paracetamol-Überdosierung ist eine sofortige Behandlung entscheidend. Auch wenn keine charakteristischen Frühsymptome vorliegen, sind die Patienten dringend zur sofortigen medizinischen Betreuung an ein Krankenhaus zu überweisen. Die Symptome beschränken sich möglicherweise auf Übelkeit oder Erbrechen und spiegeln u. U. nicht den Schweregrad der Überdosierung oder das Risiko von Organschäden wider. Die Behandlung sollte gemäß anerkannter Behandlungsleitlinien erfolgen.

Eine Behandlung mit Aktivkohle ist zu erwägen, wenn die Überdosierung weniger als 1 Stunde zurückliegt. Die Plasmakonzentration von Paracetamol sollte frühestens 4 Stunden nach der Einnahme gemessen werden (frühere Werte sind unzuverlässig).

Die Behandlung mit N-Acetylcystein kann aber bis zu 24 Stunden nach Einnahme von Paracetamol erfolgen; die maximale Schutzwirkung wird bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach diesem Zeitpunkt nimmt die Wirksamkeit des Antidots rapide ab.

Bei Bedarf sollte der Patient entsprechend dem festgelegten Dosierungsschema intravenöses N-Acetylcystein erhalten. Falls es nicht zu Erbrechen kommt, kann orales Methionin eine geeignete Alternative für entlegene Gegenden außerhalb des Krankenhauses sein.

Patienten, die mehr als 24 Stunden nach der Einnahme mit einer schwerwiegenden Leberfunktionsstörung vorstellig werden, sind gemäß den anerkannten Leitlinien zu behandeln.

Ibuprofen
Bei Kindern kann die Einnahme von mehr als 400 mg/kg Ibuprofen Symptome hervorrufen. Bei Erwachsenen ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung weniger eindeutig.

Die Halbwertszeit bei einer Überdosierung beträgt 1,5 bis 3 Stunden.

Symptome
Die Symptome einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz oder Diarrhö einschließen. Ebenso möglich sind Nystagmus, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen. Bei schwerwiegenderen Vergiftungen zeigt sich die Toxizität im Zentralnervensystem, die sich als Vertigo, Schwindelgefühl, Benommenheit, Erregung, Somnolenz, Desorientiertheit, Bewusstlosigkeit oder Koma manifestiert. Manchmal entwickeln Patienten Krampfanfälle. Eine längere Anwendung bei höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen. Bei schwerwiegenden Vergiftungen kann eine metabolische Azidose auftreten, und die Prothrombinzeit/INR kann, wahrscheinlich wegen der Wechselwirkung mit zirkulierenden Gerinnungsfaktoren, verlängert sein. Akutes Nierenversagen, Leberschäden, Hypothermie, Hypotension, Atemdepression und Zyanose können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Verschlechterung des Asthmas möglich.

Behandlung
Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein und die Freihaltung der Atemwege sowie die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen bis zur Stabilisierung umfassen. Die orale Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden, wenn der Patient innerhalb 1 Stunde nach Einnahme einer potentiell toxischen Menge vorstellig wird. Häufige oder langanhaltende Krampfanfälle sollten mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam behandelt werden. Bei Asthma sollten Bronchodilatatoren verabreicht werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Analgetika; andere Analgetika und Antipyretika; Anilide; Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika; ATC-Code: N02BE51

Wirkmechanismus
Die pharmakologischen Wirkungen von Ibuprofen und Paracetamol unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkortes und Wirkmechanismus. Diese komplementären Wirkmechanismen sind synergistisch, was zu einer größeren Antinozizeption und Antipyrese führt als bei alleiniger Anwendung der Einzelwirkstoffe.

Der genaue Wirkungsort und der Wirkmechanismus der schmerzstillenden Wirkung von Paracetamol sind zwar noch nicht eindeutig geklärt, jedoch wird die Schmerzstillung offensichtlich durch Erhöhung der Schmerzschwelle induziert. Der potentielle Mechanismus könnte eine Hemmung des Signalwegs von Stickstoffmonoxid einschließen, die durch eine Vielzahl von Neurotransmitter-Rezeptoren, z. B. N-Methyl-D-Aspartat und Substanz P, vermittelt wird.
Ibuprofen ist ein Propionsäure-Derivat mit analgetischen, antiinflammatorischen und antipyretischen Eigenschaften. Die therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels als NSAID resultieren aus der Blockierung des Enzyms Cyclooxygenase, die wiederum zur Hemmung der Prostaglandinsynthese führt.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation kompetitiv hemmen kann, wenn beide zusammen verabreicht werden. Einige pharmakodynamische Studien zeigen bei Einnahme von Einzeldosen von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure-Dosen mit schneller Freisetzung (81 mg) eine verminderte Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation. Obwohl Unsicherheiten in Bezug auf die Extrapolation dieser Daten auf die klinische Situation bestehen, lässt sich die Möglichkeit, dass eine regelmäßige Langzeitanwendung von Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure herabsetzen kann, nicht ausschließen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird ein klinisch relevanter Effekt nicht für wahrscheinlich erachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Randomisierte, doppelblinde Studien mit der Kombination wurden anhand eines akuten Zahnschmerz-Modells postoperativer Schmerzen durchgeführt. Die Studien erbrachten folgende Ergebnisse:
- Im Zeitraum von 48 Stunden zeigte dieses Arzneimittel (Maxigesic = Duoval 500 mg/150 mg Filmtabletten) einen schnelleren Wirkungseintritt als jeder der beiden Einzelbestandteile und bewirkte eine bessere Schmerzstillung als dieselbe Tagesdosis Paracetamol ($p = 0,007$ in Ruhe, $p = 0,006$ bei Aktivität) und Ibuprofen ($p = 0,003$ in Ruhe, $p = 0,007$ bei Aktivität).
- Alle drei beurteilten Dosen (eine halbe Tablette oder eine Tablette oder zwei Tabletten) waren im Vergleich zu Placebo wirksam ($p = 0,004 – 0,002$), und die höchste Dosis (zwei Tabletten) erreichte die höchste Ansprechrate (50 %), die niedrigsten maximalen VAS-Schmerz-Scores, die längste Zeitdauer bis zur Anwendung von Notfallmedikamenten und den geringsten Prozentsatz von Patienten, die Notfallmedikamente benötigten. All diese Messwerte wiesen einen signifikanten Unterschied zu Placebo ($p < 0,05$) auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Sowohl Paracetamol als auch Ibuprofen werden aus dem Gastrointestinaltrakt leicht resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel etwa 10 bis 60 Minuten nach Einnahme erreicht werden.

Bei Einnahme zu einer Mahlzeit sind die Rate und die Resorption sowohl von Paracetamol als auch von Ibuprofen aus dem Kombinationspräparat leicht verzögert.

Verteilung
Wie jedes Paracetamol-haltige Arzneimittel verteilt sich auch dieses in den meisten Körpergeweben. Ibuprofen ist stark (90 – 99 %) an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Paracetamol wird weitgehend in der Leber metabolisiert und vorwiegend in Form von inaktivem Glucuronid und Sulfat-Konjugaten über den Urin ausgeschieden. Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Zu den Metaboliten von Paracetamol gehören kleine Mengen eines hydroxylierten Zwischenprodukts mit hepatotoxischer Aktivität. Dieses aktive Zwischenprodukt wird durch Konjugation mit Glutathion entgiftet, allerdings kann es sich nach Überdosierung von Paracetamol anreichern und besitzt bei ausbleibender Behandlung das Potential, schwere und sogar irreversible Leberschädigungen zu verursachen.
Die Metabolisierung von Paracetamol bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindern verläuft anders als bei Erwachsenen, wobei das Sulfat-Konjugat deutlich dominiert.

Ibuprofen wird weitgehend über die Leber, vorwiegend durch Glucuronidierung, zu inaktiven Bestandteilen metabolisiert.

Die Stoffwechselwege von Paracetamol und Ibuprofen unterscheiden sich voneinander, und es sollten keine Arzneimittelwechselwirkungen auftreten, bei denen der Metabolismus des einen Arzneimittels den Metabolismus des anderen beeinflusst. In einer formalen Studie, die eine solche Möglichkeit mittels humaner Leberenzyme untersuchte, konnten keine potentiellen Arzneimittelwechselwirkungen in den Stoffwechselwegen festgestellt werden.
In einer anderen Studie wurde der Einfluss von Ibuprofen auf den oxidativen Metabolismus von Paracetamol bei gesunden freiwilligen Probanden im Nüchternzustand beurteilt. Die Studienergebnisse zeigten, dass Ibuprofen die Menge von oxidativ metabolisiertem Paracetamol nicht veränderte, da die Menge des Paracetamols und seiner Metaboliten (Glutathion-, Mercapturat-, Cystein-, Glucuronid- und Sulfat-Paracetamol) bei alleiniger Gabe, in Form von Paracetamol, bzw. bei Gabe zusammen mit Ibuprofen (in der Festdosiskombination, unter der Bezeichnung Maxigesic) ähnlich war. Diese Studie räumt aus, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Paracetamol und Ibuprofen irgendwelche zusätzlichen, durch den hepatotoxischen Metaboliten NAPQI bedingte, Leberrisiken bestehen.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol variiert von etwa 1 bis 3 Stunden.

Sowohl die inaktiven Metaboliten als auch eine geringe Menge an unverändertem Ibuprofen werden rasch und vollständig über die Nieren eliminiert, wobei 95 % der verabreichten Dosis innerhalb von vier Stunden Verdauungszeit über den Urin ausgeschieden wurden. Die Eliminationshalbwertszeit von Ibuprofen beträgt etwa 2 Stunden.

Pharmakokinetische Zusammenhänge
In einer speziellen Studie zur Untersuchung möglicher Effekte von Paracetamol auf die Clearance von Ibuprofen und umgekehrt wurden keinerlei Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ibuprofen
Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulcerationen des Gastrointestinaltraktes. *In-vitro*- und *in-vivo*-Studien ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf karzinogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Für maternal toxische Dosen wurde eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen (Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

Ibuprofen stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

Paracetamol
Paracetamol zeigte in hepatotoxischen Dosen bei Mäusen und Ratten ein genotoxisches und karzinogenes Potential (Leber- und Blasentumoren). Es wird jedoch angenommen, dass diese genotoxische und karzinogene Aktivität mit Veränderungen im Paracetamol-Stoffwechsel zusammenhängen, die durch hohe Dosen/Konzentrationen verursacht werden und kein Risiko für die klinische Anwendung darstellen.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Talkum

Filmüberzug:
Opadry weiß OY-LS-58900 enthält:
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol (4000)
- Natriumcitrat (Ph. Eur.)

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 8, 10, 16 bzw. 20 Filmtabletten in PVC-Folie/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

2202581.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Mai 2023

10. Stand der Information

02/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig